



**PENGARUH PEMBERIAN RANITIDINE TERHADAP
SPERMATOGENESIS TIKUS *Wistar* DENGAN INTOKSIKASI
METANOL AKUT DILIHAT SECARA HISTOPATOLOGIS**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar
sarjana Strata-1 Kedokteran Umum**

**JAMES OTNIEL
22010113120081**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

2016

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN RANITIDINE TERHADAP
SPERMATOGENESIS TIKUS *Wistar* DENGAN INTOKSIKASI
METANOL AKUT DILIHAT SECARA HISTOPATOLOGIS**

Disusun Oleh :

James Otniel
22010113120081

Telah disetujui

Semarang, 27 Juni 2016

Pembimbing I



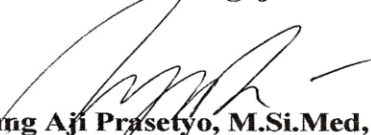
dr. Muhamad Thohar Arifin, Ph.D, PAK,
Sp.BS(K)
NIP. 197404141999031013

Pembimbing II



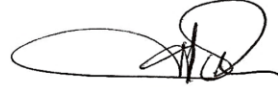
dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA
NIP 196206171990012001

Ketua Penguji



dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA
NIP. 198205152008121002

Penguji



dr. Ainun Rahmasari Gumay, M.Si. Med
NIP. 198709172010122010

Mengetahui,
a.n Dekan
Sekretaris Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Farah Hendara Ningrum, Sp.Rad(K)
NIP. 197806272009122001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : James Otniel
NIM : 22010113120081
Program Studi :Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI :Pengaruh Pemberian Ranitidine Terhadap
Spermatogenesis Tikus *Wistar* dengan Intoksikasi Metanol
Akut dilihat Secara Histopatologis

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 15 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,



James Otniel

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan berkat dan rahmat-Nya sehingga laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan oleh penulis. Penulisan laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat pencapaian gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersamaan dengan penulisan laporan hasil penelitian ini, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- 1 Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
- 2 Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan laporan hasil penelitian ini dengan baik dan lancar.
- 3 dr. Muhamad Thohar Arifin, Ph.D, PAK, Sp.BS(K) selaku dosen pembimbing satu yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini.
- 4 Dr.dr. Tri Indah Winarni, PAK, M.Si,Med. selaku dosen pengganti sementara yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini.

- 5 dr.Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA selaku dosen pembimbing dua yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini.
- 6 dr.Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med., Sp.BA selaku dosen penguji yang telah menyediakan waktu, masukan, dan dukungan untuk membuat Karya Tulis Ilmiah ini menjadi lebih baik.
- 7 dr.Ainun Rahmasari Gumay, M.Si.Med selaku dosen penguji yang telah menyediakan waktu, masukan, dan dukungan untuk membuat Karya Tulis Ilmiah ini menjadi lebih baik.
- 8 Keluarga saya tercinta (Bp.Wahyu Bintoro, Ibu Linda Indriani, Andreas William, Kezia Jennifer, dan Michael Jeremy) yang senantiasa memberi dukungan baik berupa doa, kasih sayang, kepedulian, dan material kepada penulis.
- 9 Sahabat saya Gabriella Diah Pradaningpuri yang selalu memberi doa, dukungan, kasih sayang, kesetiaan, dan kesabaran baik selama penyusunan proposal sampai akhirnya laporan Karya Tulis Ilmiah ini selesai dibuat.
- 10 Teman-teman dengan penelitian sejenis yang senantiasa memberikan dukungan dan bantuan dalam penyusunan laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini, dan para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 11 Serta pihak lain yang tidak mungkin saya sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa laporan hasil penelitian Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan penuh kerendahan hati, penulis akan menerima kritik dan saran dari pembaca laporan ini. Harapan penulis semoga laporan ini dapat memberi manfaat dalam ilmu pengetahuan.

Semarang, 15 Juni 2016



Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.5. Keaslian Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP	6
2.1 Tinjauan Pustaka	6
2.1.1 Metanol.....	6
2.1.1.1 Pengertian	6
2.1.1.2 Farmakokinetik metanol	6
2.1.1.3 Farmakodinamik dan toksisitas metanol.....	8
2.1.2 Ranitidin	10
2.1.2.1. Pengertian	10
2.1.2.2. Farmakodinamik dan Farmakokinetik Ranitidin	10

2.1.2.3 Efek ranitidin pada intoksikasi metanol.....	11
2.1.3 Perkembangan Organ Reproduksi Pria	12
2.1.3.1 Testis.....	12
2.1.4 Pengaruh Hormon Terhadap Testis	17
2.1.4.1 Pengaturan Sekresi Hormon oleh hipotalamo-pituitari aksis	17
2.1.4.2 Metabolisme Hormon Testosteron.....	17
2.1.4.3 Efek Hormon Androgen pada Testis	18
2.1.5 Pengaruh metanol dan ranitidin terhadap proses spermatogenesis	18
2.1.6. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap spermatogenesis.....	21
2.2 Kerangka Teori.....	24
2.3 Kerangka Konsep	25
2.4 Hipotesis.....	26
2.4.1 Hipotesis Mayor	26
2.4.2 Hipotesis Minor	26
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	27
3.1.1. Lingkup Tempat	27
3.1.2. Lingkup Waktu.....	27
3.1.3. Lingkup Ilmu	27
3.2. Rancangan Penelitian.....	27
3.3. Variabel Penelitian.....	28
3.3.1. Variabel Bebas.....	28
3.3.2. Variabel Tergantung.....	28
3.4. Definisi Operasional Variabel.....	28
3.5. Populasi dan Sampel	29
3.5.1. Populasi Penelitian	29
3.5.2. Sampel Penelitian	30
3.5.2.1. Kriteria Inklusi.....	30
3.5.2.2. Kriteria Eksklusi	30
3.5.2.3. Besar Sampel	30
3.5.2.4. Cara Pengambilan Sampel.....	30

3.6. Alat dan Bahan Penelitian.....	31
3.6.1. Alat untuk perlakuan	31
3.6.2. Alat untuk bedah minor	31
3.6.3. Alat untuk pemeriksaan histopatologis	31
3.6.4. Bahan.....	31
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	32
3.7.1 Jenis data	32
3.7.2 Alur penelitian.....	32
3.8 Pengolahan dan Analisa Data.....	35
3.9 Metode Penelitian.....	35
3.9.1 Penentuan kerusakan sel reproduksi.....	35
3.9.2 Penilaian Jumlah sel spermatogenesis	36
3.10 Etika Penelitian	36
BAB 4 HASIL PENELITIAN	37
4.1 Analisis sampel penelitian.....	37
4.2 Uji reliabilitas data	40
4.3 Uji Normalitas.....	41
4.4 Analisis deskriptif dan uji hipotesis	41
BAB 5 PEMBAHASAN	44
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN	49
6.1 Simpulan	49
6.2 Saran.....	49
LAMPIRAN.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Penelitian Sebelumnya	4
Tabel 2. Definisi Operasional.....	28
Tabel 3. Hasil uji reliabilitas <i>Cronbach's Alpha</i>	41
Tabel 4. Hasil uji normalitas	41
Tabel 5. Analisa deskriptif dan uji hipotesis	42
Tabel 6. Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	42
Tabel 7. Uji <i>Mann-Whitney</i>	43
Tabel 8. Hasil pengamatan histopatologi spermatogenesis oleh ahli	56
Tabel 9. Hasil pengamatan histopatologi spermatogenesis oleh Peneliti.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia metanol	6
Gambar 2. Metabolisme metanol.....	8
Gambar 3. Struktur kimia ranitidine.....	10
Gambar 4. Mekanisme toksisitas metanol dan efek ranitidin.....	11
Gambar 5. Anatomi testis	14
Gambar 6. Gambaran tubulus testis dilihat dengan mikroskop.....	15
Gambar 7. Kerangka Teori	24
Gambar 8. Kerangka Konsep.....	25
Gambar 9. Alur Penelitian	34
Gambar 10. Gambaran histopatologi spermatogenesis kelompok kontrol negatif.....	38
Gambar 11. Gambaran histopatologi spermatogenesis kelompok kontrol positif.....	39
Gambar 12. Gambaran histopatologi spermatogenesis kelompok perlakuan.....	40
Gambar 13. Pemberian intervensi pada tikus <i>Wistar</i>	61
Gambar 14. Pengambilan organ testis pada tikus <i>Wistar</i>	61
Gambar 15. Pembacaan preparat histopatologi spermatogenesis di Laboratorium Sentral Rumah Sakit Nasional Diponegoro.	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Cara Kerja Sediaan Histopatologi.....	55
Lampiran 2. Hasil pengamatan histopatologi spermatogenesis oleh ahli	56
Lampiran 3. Hasil pengamatan histopatologi spermatogenesis oleh peneliti	56
Lampiran 4. Hasil analisis dengan program SPSS	57
Lampiran 5. Dokumentasi penelitian	61
Lampiran 6. Ethical Clearance	63
Lampiran 7. Surat Permohonan Izin Penelitian di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang.....	64
Lampiran 8. Surat Izin Penelitian di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang.....	65
Lampiran 9. Surat keterangan telah melakukan penelitian di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang.....	66
Lampiran 10. Curriculum Vitae	67
Lampiran 11. Formulir pencatatan hasil pembacaan preparat	69

DAFTAR SINGKATAN

LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
FSH	: <i>Follicle-stimulating hormone</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
HPG	: <i>Hipotalamo-pituitari-gonadal</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
IM	: <i>Intra Musculair</i>
IV	: <i>Intra Vena</i>
ASI	: <i>Air Susu Ibu</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
DHEA	: <i>Dehidroepiandrosteron</i>
DHT	: <i>Dehidrotestosterone</i>
StAR	: <i>Steroidogenic Acute Regulatory Protein</i>
hCG	: <i>Human chorionic gonadotropin</i>

ABSTRAK

Latar belakang: Metanol memiliki efek toksik melalui metabolitnya yaitu asam format yang mengakibatkan gangguan spermatogenesis. Ranitidine mempunyai enzim yang dapat menghambat terbentuknya metabolit asam format sehingga diharapkan akan mengurangi efek toksisitas dari metanol terhadap fungsi spermatogenesis.

Tujuan: Untuk mengetahui seberapa besar pengaruh pemberian ranitidine pada tikus Wistar jantan yang terintoksikasi metanol akut terhadap gambaran histopatologi spermatogenesis.

Metode: Penelitian ini memakai desain *true experimental post test only control group*. Tikus Wistar jantan usia 2-3 bulan ($n=15$) secara random dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif ($n=5$), kelompok kontrol positif ($n=5$), dan kelompok perlakuan ($n=5$). Selama 14 hari, dilakukan pemberian metanol per *oral* untuk kelompok kontrol positif dan perlakuan, diikuti injeksi ranitidine per *intraperitoneal* 1 jam setelah pemberian metanol untuk kelompok perlakuan. Kemudian dilakukan terminasi tikus dan testisnya diambil untuk dibuat preparat dengan pengecatan HE. Selanjutnya, pemeriksaan spermatogenesis dilakukan dengan menggunakan skor Johnsen.

Hasil: Kelompok kontrol positif secara signifikan ($p<0.05$) menunjukkan spermatogenesis yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Pemberian ranitidine pada tikus yang terintoksikasi metanol akut secara signifikan ($p<0.05$) menunjukkan spermatogenesis yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Tidak terdapat perbedaan spermatogenesis antara kelompok yang diberikan ranitidine dengan kelompok kontrol negatif.

Kesimpulan: pemberian ranitidine pada tikus yang terintoksikasi metanol akut dapat mengurangi gangguan spermatogenesis secara histopatologis

Kata kunci: ranitidine, metanol, spermatogenesis

ABSTRACT

Background: Methanol has a toxic effect that destructs spermatogenesis directly or indirectly with the presence of formic acid. Ranitidine has an enzyme which inhibits the formation of formic acid metabolite, so that it will decrease the toxicity from methanol towards spermatogenesis function.

Aim: To examine how great is the effect of ranitidine in Wistar rats with acute methanol intoxication to spermatogenesis histopathological picture.

Methods: Using true experimental design with post test only control group, male Wistar rats at age 2-3 months (n=15) were randomly divided into 3 groups, (Negative control (n=5), positive control (n=5), and treatment group (n=5)). For 14 days, methanol intoxication was given orally to the positive control and treatment group, followed by injecting ranitidine intraperitoneally 1 hour after methanol was given to the treatment group. After termination, the testis was taken to be processed histologically with HE stain. Spermatogenesis examination was done using the Johnsen score.

Results: The group of rats with acute methanol intoxication significantly ($p < 0.05$) showed worse spermatogenesis than the negative control group. The giving of ranitidine to the group of rats with acute methanol intoxication significantly ($p < 0.05$) showed better spermatogenesis than the one without ranitidine (positive control group). There was no difference in spermatogenesis between the treatment group and the negative control group.

Conclusion: Ranitidine decreases the disruption of spermatogenesis in acute methanol intoxication.

Keywords: ranitidine, methanol, spermatogenesis.